

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

「新生児・小児における特発性血栓症の診断、予防および治療法の確立に関する研究」

一分担研究報告書

プロテインC欠損症に生体ドミノ肝移植が成功した世界最初の例

研究分担者 石黒 精 国立成育医療研究センター 教育研修部 部長

研究要旨： 本研究班で診断した複合ヘテロ変異によるプロテインC欠損症の23か月患児に、メープルシロップ尿症患者から摘出した肝を用いて世界初の生体ドミノ肝移植を実施した。新鮮凍結血漿の定期補充にもかかわらず電撃性紫斑を反復していた患者の血中プロテインC値は正常化して症状も消失し、プロテインC欠損症の根治療法が成功した。新しい治療選択肢を患者に提供可能にした点で意義深い。

A. 研究目的

小児の血栓症は稀とされてきたが、新生児医療や心臓外科手術の進歩などを背景に、近年先進国で増加している。ホモ変異や複合ヘテロ変異を持つプロテインC(PC)欠損症の患者は、新生児・乳児期から生命に危険な血栓症を起こすことが知られている。さらに、PC欠損症患者は新鮮凍結血漿の定期補充にもかかわらず、急速進行性の皮膚の出血性壊死である電撃性紫斑病を反復して苦しむ。本研究ではPC欠損症を根治しうる、新しい治療管理法について検討した。

B. 研究方法

対象は、本研究班で診断した複合ヘテロ変異によるPC欠損症の23か月患児である。血中PC値は<5%であった。新生児・乳児期に頭蓋内および眼球内に出血性梗塞を起こしたために視力は消失し、精神運動発達遅滞、てんかんを来していた。また、新鮮凍結血漿の定期補充およびワルファリンまたはダビガトラン内服にもかかわらず、電撃性紫斑病を反復し、血漿由来活性化PC製剤(アナクトC®)を適時使用していた。

(倫理面への配慮)

プロテインC遺伝子の解析は、ヒトゲノム遺伝子解析に関する倫理指針に従って、九州大学

において実施された。今回のドミノ生体肝移植に先だって、日本肝移植学会、国立成育医療研究センターの倫理委員会において承認を受けた。

C. 研究結果

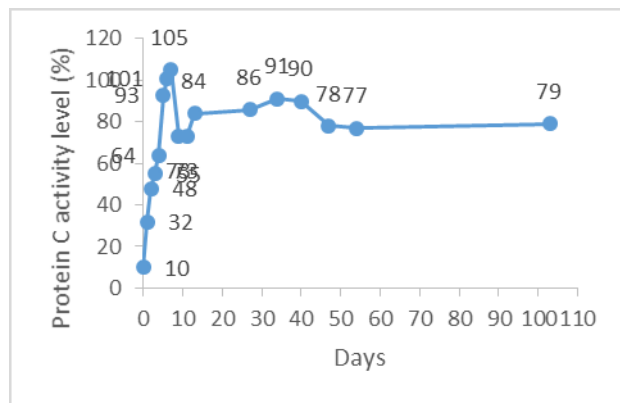
両親はPCのヘテロ変異であったので生体肝移植ドナーからは除外された。また、患児は死体臓器移植の待機リストでは低い順位であった。そのため、部分生体肝移植を受けるために摘出された、生後12か月のメープルシロップ尿症患者の肝を用いて生体肝移植を行うと決定した。移植手術直前から血漿由来活性化PC製剤を持続輸注し、術後4日まで継続した。生体肝移植後に血漿由来活性化PC製剤を中止後も血中PC値は70~91%と正常範囲に維持できた。周術期に血栓は起こらなかった。この結果、新鮮凍結血漿の定期補充は中止できた。さらに、心配されたメープルシロップ尿症患者の肝を用いたことから心配された血中分枝アミノ酸値の上昇は見られなかった。

D. 考察

メープルシロップ尿症患者から摘出した肝を用いて、PC患者を根治に導いた世界初の生体ドミノ肝移植である。新しい治療選択肢を患者に提供可能にした点で本研究は意義がある。詳細は、研究発

表業績1に記載した。

図1 生体ドミノ肝移植の周術期および術後における血中PC濃度(研究発表業績1から引用)



周術期には血漿由来活性化PC製剤を持続輸注した。

メープルシロップ尿症患者の肝を用いたことから、ロイシンを含む分枝アミノ酸の代謝異常が懸念された。しかし、本例では血中分枝アミノ酸値は上昇しなかった。分枝アミノ酸を代謝する分枝ケト酸デヒドロゲナーゼは活性の60%が骨格筋に存在するため、肝の分枝ケト酸デヒドロゲナーゼが消失しても、分枝アミノ酸代謝に明らかな問題は起きないことが確認された。

E. 結論

メープルシロップ尿症患者から摘出した肝を用いて、PC患者を根治に導いた世界初の生体ドミノ肝移植である。新しい治療の選択肢を患者に提供可能になった点で意義深い。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsunami M, Ishiguro A, Fukuda A, Sasaki K, Uchida H, Shigeta T, Kanazawa H, Sakamoto S, Ohta, Nakadate H, Horikawa R, Nakazawa A, Ishige M, Mizuta K, Kasahara

M: Successful living domino liver transplantation in a child with protein C deficiency. *Pediatr Transplant* (in press)

2. Wang R, Yoshida K, Toki T, Sawada T, Uechi T, Okuno Y, Sato-Otsubo A, Kudo K, Kamimaki I, Kanezaki R, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Sato T, Iribe Y, Ohga S, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Ohara, A, Hara J, Goi K, Matsubara K, Koike K, Ishiguro A, Okamoto Y, Watanabe K, Kanno H, Kojima S, Miyano S, Kenmochi N, Ogawa S, Ito E: Loss of function mutations in *RPL27* and *RPS27* identified by whole-exome sequencing in Diamond-Blackfan anemia. *Br J Haematol* 2014 Nov 25. doi: 10.1111/bjh.13229. [Epub ahead of print]
3. Fujimaru T, Ito S, Masuda H, Oana S, Kamei K, Ishiguro A, Kato H, Abe J: Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. *Cytokine* 2014; 70(2):156-160.
4. Maekawa T, Oba M, Katsunuma T, Ishiguro A, Ohya Y, Nakamura H: Modified pulmonary index score was sufficiently reliable to assess the severity of acute asthma exacerbations in children. *Allergol Int* 2014; 63(4):603-607.
5. Yotani N, Ishiguro A, Sakai H, Ohfuji S, Fukushima W, Hirota Y: Factor-associated caregiver burden in medically complex patients with special health care needs. *Pediatr Int* 2014; 56(5): 742-747.
6. Minowa K, Arai K, Kasahara M, Sakamoto

- S, Shimizu H, Nakano N, Ito R, Obayashi N, Nakazawa A, **Ishiguro A**: Romiplostim treatment allows for platelet transfusion-free liver transplantation in pediatric thrombocytopenic patient with primary sclerosing cholangitis. *Pediatr Transplant* 2014; 18(6):E212-215.
7. Nomura O, Hashimoto N, **Ishiguro A**, Miyasaka M, Nosaka S, Oana S, Sakai H, Takayama JI: Comparison of patients with Kawasaki disease with retropharyngeal edema and patients with retropharyngeal abscess. *Eur J Pediatr* 2014; 173(3): 381-386.
8. Takeda K, Kawai T, Nakazawa Y, Komuro H, Shoji K, Morita K, Katsuta T, Yamamoto M, Miyairi I, Ohya Y, **Ishiguro A**, Onodera M: Augmentation of antitubercular therapy with interferon- in a patient with dominant partial interferon-receptor 1 deficiency. *Clin Immunol* 2014; 151(1):25-28.
9. 鉄原健一, 伊藤友理枝, 内田桂子, 辻 聡, 多田欣司, **石黒 精**: 外傷が契機と考えられた小児副腎出血の2例. *日救急医学会関東誌* 2014; 35(2):286-289
10. 野中航仁, 松本正太郎, 六車 崇, 榎本有希, 細川 透, **石黒 精**: 自己免疫性溶血性貧血による心原性ショックに対し, extracorporeal membrane oxygenation 導入により救命した乳児例. *日集中医誌* 2014;21(5):497-500.
11. 松井 鋭, 小林由典, 伊藤友里枝, 伊藤友弥, 道端伸明, **石黒 精**, 阪井裕一: 循環不全徴候を示す細菌性髄膜炎急性期における急速輸液の影響. *日小児救急医学会誌* 2014; 13(3): 377-381.
12. 上田理誉, 前川貴伸, 野村理, **石黒 精**, 阪井裕一, 中川聡: 小児専門病院における乳幼児突発性危急事態 (ALTE) 112 例の臨床像解析. *日児誌* 2014;118(8):1213-1218.
13. 飯尾美沙, 竹中晃二, 成田雅美, 二村昌樹, 濱口真奈, 福島加奈子, 山野織江, 原口 純, 阪井 裕一, **石黒 精**, 大矢幸弘: 気管支喘息患児の保護者を対象としたテイラー化教育プログラムの開発および効果の検証. *アレルギー* 2014;63(2):187-203.
14. 千葉剛史, 伊藤友弥, 山本しほ, 佐々木隆司, 植松悟子, 辻 聡, 武田憲子, **石黒 精**, 阪井裕一: 気管支喘息として治療されていた食道異物の1例. *日小児救急医学会誌* 2014;13(1):34-38.
15. 清水 武, **石黒 精**, 高柳隆章, 松井猛彦, 利根川尚也, 前川貴伸, 板橋家頭夫: アデノウイルス胃腸炎とマイコプラズマ肺炎に続発したループスアンチコアグラント陽性・低プロトロンビン血症. *日臨免誌* 2014; 37(1): 55-60.
16. 大賀正一, 落合正行, **石黒 精**, 高橋幸博, 瀧 正志, 嶋 緑倫, 金子政時, 福嶋恒太郎, 康 東天: 遺伝性血栓症: 小児期における診断と治療の問題. *日小血がん誌* 2014; 51(5):470-474.
17. **石黒 精**: 後天性血友病 A, 後天性 von Willebrand 病. *小児内科* 2014; 46(2): 235-238.

書籍

1. **石黒 精**: 好中球減少症. 今日の小児治療指針, 水口 雅, 市橋 光, 崎山 弘 (編), 16 版, 医学書院, 東京 (印刷中)
2. **石黒 精**: 出血傾向・凝固障害. 小児科研

修ノート，五十嵐 隆など（編），第2版，
p497-499，診断と治療社，東京，2014．

3. **石黒 精**：ITP/血友病での急性出血．当直
医のための小児救急ポケットマニュアル，
辻 聡，小穴慎二，**石黒 精**など（編），
p257-261，中山書店，東京，2014．

4. 田中康子，**石黒 精**：貧血．当直医のため

の小児救急ポケットマニュアル，辻 聡，
小穴慎二，**石黒 精**など（編），p124-126，
中山書店，東京，2014．

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし